

BEST AVAILABLE COPY

Easy Form

http://westbrs:8820/bin/gate.exe?f=doc& ULL&p_doc_2=&p_doc_3=&p_doc_4=&p_doc_5=

WEST

☐ Generate Collection

L2: Entry 8 of 9

File: JPAB

Mar 10, 1998

PUB-NO: JP410067663A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 10067663 A
TITLE: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING MIRTAZAPINE AND ONE OR MORE
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS

PUBN-DATE: March 10, 1998

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

NICKOLSON, VICTOR JOHANNES

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

AKZO NOBEL NV

N/A

APPL-NO: JP09162576

APPL-DATE: June 19, 1997

INT-CL (IPC): A61K 31/55; A61K 31/135; A61K 45/00

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a composition for treating patients suffering from depression having low adverse effects.

SOLUTION: This pharmaceutical preparation comprises mirtazapine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and a pharmaceutically permissible adjuvant. The SSRI is especially selected from fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, cericlamine, femoxetine, sertraline, paroxetine, ifoxetine, cyanodothiepin and litoxetine. The composition used in order to treat patients suffering from depression has lower adverse effects than those in the case of treatment with the mirtazapine or the SSRI alone

COPYRIGHT: (C)1998, JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-67663

(43)公開日 平成10年(1998)3月10日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/55	A A N		A 6 1 K 31/55	A A N
31/135			31/135	
45/00	A G A		45/00	A G A

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平9-162576	(71)出願人	394010986 アクゾ・ノベル・エヌ・ベー オランダ国、6824・ペー・エム・アーネ ム、フェルベルウエヒ・76
(22)出願日	平成9年(1997)6月19日	(72)発明者	ビクトル・ヨハネス・ニコルソン オランダ国、5342・イツクス・セー・オツ ス、ヘルメリエネンドレーフ・25
(31)優先権主張番号	9 6 2 0 1 7 0 3、4	(74)代理人	弁理士 川口 義雄 (外1名)
(32)優先日	1996年6月19日		
(33)優先権主張国	オランダ (NL)		

(54)【発明の名称】 ミルタザピンと1種以上の選択的セロトニン再取り込み阻害剤とを含む医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 鬱病患者を治療するための副作用の低い組成物を提供すること。

【解決手段】 この発明は、ミルタザピンと、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) と、医薬上許容しうる助剤とからなる医薬組成物に関する。特に、SSRIはフルオキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セリクラミン、フェモキセチン、セルトラリン、パロキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピンおよびリトキセチンから選択される。鬱病患者を治療すべく使用しうるこの組成物は、ミルタザピンもしくはSSRI単独で患者を処置するよりも低い副作用を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ミルタザピンまたはその医薬上許容しうる塩と、1種もしくはそれ以上のSSRIまたはその医薬上許容しうる塩とを含む組合せ物。

【請求項2】 SSRIがジメルジン、フルオキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セリクラミン、フェモキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピン、セルトラリン、パロキセチンおよびリトキセチンから選択される請求項1に記載の組合せ物。

【請求項3】 ミルタザピンとフルオキセチンとを含む請求項1に記載の組合せ物。

【請求項4】 鬱病の治療に使用するための請求項1～3のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項5】 請求項1～3のいずれか一項に記載の組合せ物を、1種もしくはそれ以上の医薬上許容しうる担体と一緒に合わせて含む医薬組成物。

【請求項6】 動物を治療上有効量の請求項1～3のいずれか一項に記載の組合せ物または請求項5に記載の組成物で処置することから成る、動物における鬱病の治療方法。

【請求項7】 最小の副作用にて抗鬱活性を有する医薬品の製造における、ミルタザピンと1種もしくはそれ以上のSSRIの使用。

【請求項8】 鬱病を治療するためのミルタザピンと同時にまたは順次に投与するための医薬品の製造における、1種もしくはそれ以上のSSRIの使用。

【請求項9】 鬱病を治療するための1種もしくはそれ以上のSSRIと同時にまたは順次に投与するための医薬品の製造における、ミルタザピンの使用。

【請求項10】 分離した投与単位を含有し、その1種もしくはそれ以上の投与単位がミルタザピンを含み、且つ、1種もしくはそれ以上の他の投与単位がSSRI、好ましくはフルオキセチンを含む、包装物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ミルタザピン(mirtazapine)と選択的セロトニン再取り込み阻害剤(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)とを含む医薬組成物、ミルタザピンとSSRIを含む投与単位を含有した包装物、および鬱病患者の治療方法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】鬱病は全ゆる年令の人に影響を与える慢性病である。入手しうる多くの効果的な抗鬱剤も存在するが、現在ある治療剤はしばしば充分でなく、処置する全ての患者の約1/3に不満足な結果をもたらす。現在入手しうる各種の抗鬱剤のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)が最も成功を治めている。SSRIはノルアドレナリン再取り込み阻害剤よりも高い5HT再取り込み阻

害の比率を有する。SSRIは1980年代の初期から入手することができ、SSRIであるジメリジン(zimelidine)は市販された最初の薬剤であった。市場における或いは開発下にある他のSSRIは、たとえばフルオキセチン(fluxetine)、フルボキサミン(flvoxamine)、シタロプラム(citalopram)、セリクラミン(ce riclamine)、フェモキセチン(fenoxetine)、イフォキセチン(ifoxetine)、シアノドチエピン(cyanodot hiepin)、セルトラリン(sertraline)、パロキセチン(paroxetine)およびリトキセチン(litoxetine)である。これらに先立つ従来の抗鬱剤と比較して好適な性質に基づき新規な進歩的薬剤として出発したが、SSRIは多くの面倒な副作用を有すると考えられる。これらはしばしば鬱病の処置へのSSRIの使用を排除する。さらに研究者の中には、鬱病患者のサブ集団にてSSRIが他の抗鬱剤よりもずっと劣ると信じているものもある。SSRIの最も明瞭な副作用は頭痛、吐気、食欲抑制および性的機能障害、たとえば快感不全および性的衝動の喪失である。性的機能不全のこれら副作用は長期間の屈従を容易に妨げうる。

【0003】今回、最も新規な抗鬱剤の1種であると共に米国特許第4,062,848号に開示されたミルタザピンの投与は、SSRIを投与した際に生ずる副作用を防止し或いは少なくとも顕著に軽減させることを突き止めた。

【0004】この知見は、ミルタザピンとSSRIとが多くの特徴を共有するので一層驚異的である。SSRIと同様に、ミルタザピンは、ムスカリン様コリン作動性レセプター、ノルアドレナリン再取り込みキャリアおよび $\alpha-1$ -アドレナリン作動性レセプターに対し低い親和性を有する。さらに、両者はセロトニン放出を増大させる。SSRIとは異なり、ミルタザピンはセロトニン用のニューロン再取り込みポンプを阻害しない。ミルタザピン処置の最も顕著な悪作用は傾眠である。本発明の他の利点は、SSRIがミルタザピンの副作用を両者を投与した際に減少させることにある。したがって本発明は、それぞれ他方の薬剤の副作用を互いに減少させるような2種の異なる抗鬱剤の投与に関する。さらに、両薬剤は抗鬱剤としてのそれぞれ他方の効能を向上させることも判明した。その結果、ミルタザピンと一緒に投与すればSSRIは、治療効果を維持もしくは向上させながら、より多くの患者に使用することができる。

【0005】

【課題を解決するための手段】したがって、一態様により、本発明は、ミルタザピンまたはその医薬上許容しうる塩と、1種もしくはそれ以上のSSRIまたはその医薬上許容しうる塩(好ましくは1種のSSRI)とを含む組合せ物(combination)を提供する。特に好ましくは、組合せ物はミルタザピンとSSRIとを含む。以下、この種の上記組合せ物を本発明の組合せ物と称す

る。

【0006】

【発明の実施の形態】組合せ物における各化合物は、同一もしくは異なる医薬処方の方のいずれかで同時に或いは順次に投与しうることが了解されよう。順次の投与の場合、第2（もしくは追加）活性成分を投与する際の遅れは、活性成分組合せ物の効能の利点を喪失させないようにすべきである。

【0007】適する塩は酸付加塩、たとえば塩酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩もしくはコハク酸塩を包含し、これらの酸は単に例示の目的に過ぎず、限定を意味するものでない。

【0008】ミルタザピン、SSRIおよびその塩類は1個もしくはそれ以上のキラル中心を有すると共にジアステレオマーおよびエナンチオマーを包含する立体異性体として存在しうることが了解されよう。本発明はその範囲内に上記立体異性体を包含し、さらに化合物の個々の(R)および(S)エナンチオマー、並びにその塩類、実質的遊離物（すなわち5%未満、好ましくは2%未満、特に1%未満の他のエナンチオマーを含む）、および実質的に等しい量の2種のエナンチオマーを含有するラセミ混合物を含めた任意の比率の前記エナンチオマーの混合物を包含する。

【0009】さらに本発明は、療法（特に鬱病の処置もしくは予防）に使用するための本発明の組合せ物を提供する。

【0010】さらに本発明は、最小の副作用にて抗鬱活性を有する医薬品を製造するための、本発明の組合せ物の使用を含む。さらに本発明は、鬱病を処置するための1種もしくはそれ以上のSSRIと同時にまたは順次に投与するための医薬品の製造における、ミルタザピンの使用も提供する。SSRIは、ミルタザピンと同時にまたは順次に投与するための上記医薬品の製造に使用しうることが了解されよう。

【0011】さらに本発明は頭痛、吐気、食欲抑制または性的機能障害を誘発することなく抗鬱活性を有する医薬品を製造するための、ミルタザピンおよびSSRIの使用も含む。

【0012】さらに本発明は鬱病に罹患した動物（たとえばヒト患者を包含する哺乳動物）の治療方法も含み、この方法は有効量の本発明の組合せ物を投与することを包含する。

【0013】本発明の方法は全てのSSRIに適している。たとえばミルタザピンもしくはその医薬上許容しうる塩は、フルオキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セリクラミン、フェモキセチン、セルトラリン、パロキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピンおよびリトキセチン、またはそれらの医薬上許容しうる塩と組み合わせることができる。ミルタザピンと、フルオキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セルトラリンお

よびパロキセチンの1種もしくはそれ以上との組合せ物が好適である。ミルタザピンもしくはその医薬上許容しうる塩と、フルオキセチンもしくはその医薬上許容しうる塩との組合せ物が好適である。ミルタザピンとフルオキセチンとの組合せ物が最も好適である。

【0014】効能を得るのに必要な、ミルタザピン（またはその医薬上許容しうる塩）とSSRI（またはその医薬上許容しうる塩）の組合せ物の量は勿論変えうるのであり、最終的に担当医の判断にしたがう。考慮すべき因子としては、投与経路並びに処方物の性質、動物の体重、年齢および一般的症状、さらに処置すべき病気の性質および程度を包含する。

【0015】一般にヒトに投与するためのミルタザピンもしくはその医薬上許容しうる塩の適する投与量は、患者の体重1kgあたりおよび1日あたり0.01~30mgの範囲、好ましくは体重1kgあたりおよび1日あたり0.1~5mgの範囲、特に好ましくは体重1kgあたりおよび1日あたり0.3~1.0mgの範囲である。

【0016】一般にヒトに投与するためのSSRIもしくはその医薬上許容しうる塩の適する投与量は、患者の体重1kgあたりおよび1日あたり0.01~50mgの範囲、好ましくは体重1kgあたりおよび1日あたり0.1~3mgの範囲である。フルオキセチンの場合、適する投与量は患者の体重1kgあたりおよび1日あたり0.01~10mgの範囲、好ましくは体重1kgあたりおよび1日あたり0.1~1mgの範囲である。

【0017】特記しない限り、活性成分の重量は全て薬剤自体として計算される。好ましくは所望の投与量は、1日にわたり適する間隔で2回、3回、4回、5回もしくはそれ以上のサブ投与として提供される。これらサブ投与量は、たとえば5~50mg（好ましくは10mg）のミルタザピンを含有する単位投与形態で投与することができる。SSRIは10~100mg、好ましくは10~50mgの単位投与形態として投与することができる。フルボキサミンは50~100mgの投与単位形態として、またパロキセチンは20mgの投与単位にて、さらにセルトラリンは50mgにて投与するのが好都合である。フルオキセチンの場合、典型的投与単位は20mgである。

【0018】活性成分と称しうる組合せ物の各成分は動物（たとえばヒトを含む哺乳動物）に対し治療のため常法で投与することができる。

【0019】組合せ物の各活性成分は原末（raw chemical）として投与することもできるが、これらを医薬組成物として投与するのが好適である。本発明の医薬組成物は、活性成分（すなわちミルタザピンまたはその医薬上許容しうる塩と、1種もしくはそれ以上のSSRIまたはその医薬上許容しうる塩との組合せ物）を、1種もしくはそれ以上の医薬上許容しうる担体または賦形剤およ

び必要に応じ他の治療剤と共に含む。担体は、組成物中の他の成分と混和性であると共に患者に対し有害でないという意味で、許容しえねばならない。組合せ物の個々の成分を別々に投与する場合、これらは一般にそれぞれの医薬組成物として提供される。

【0020】適する組成物は経口、直腸内、鼻腔内、局所（経皮、口腔内および舌下を包含する）、腔内もしくは非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内）の投与に適するものを包含する。各組成物は製薬業界で周知された任意の方法〔たとえばジェナロ（Gennaro）等、レミントン・ファーマスーチカル・サイエンス（第18版）、マック・パブリッシング・カンパニー（1990）、特に第8部：「医薬製剤およびその製造」に記載されたような方法〕を用いて製造することができる。この種の方法は、活性成分を1種もしくはそれ以上の補助成分を構成する担体と組合わせる工程を含む。この種の補助成分は当業界で慣用のもの、たとえば充填剤（filler）、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、着色料、香料および湿潤剤を包含する。

【0021】経口投与に適する組成物はたとえば丸薬、錠剤もしくはカプセル剤のような個々の単位として提供することができ、それぞれ所定量の活性成分を粉末もしくは粒剤として含有し、さらに溶液もしくは懸濁液として提供することもできる。さらに活性成分は、大粒の丸薬（bolus）もしくはペーストとして提供することもでき、或いはリボソーム内に含有させることもできる。

【0022】直腸内投与のための組成物は座薬もしくは浣腸薬として提供することができる。

【0023】非経口投与に適する組成物は、水性および非水性の無菌注射液を包含する。これらの組成物は単回投与もしくは多数回投与の容器（たとえば密封したバイアルおよびアンブル）の形で提供することができるし、また無菌液体担体（たとえば水）を使用前に添加することのみを必要とする凍結乾燥状態で貯蔵することもできる。

【0024】鼻腔吸入により投与するのに適する組成物は、計量投与の加圧エアゾル、ネブライザーもしくはインサフレータにより発生させる微細ダストもしくはミストを包含する。

【0025】さらに本発明は医薬組成物の製造方法も包含し、この方法は、ミルタザピン（またはその医薬上許容しうる塩）と1種もしくはそれ以上のSSRI（またはその医薬上許容しうる塩）との組合せ物を、1種もしくはそれ以上の医薬上許容しうる担体と一緒に合わせることを包含する。

【0026】一実施態様において、ミルタザピンと1種もしくはそれ以上のSSRIとの混合物を単位投与形態の医薬組成物として提供することができ、たとえば錠剤、丸薬、カプセル剤などの形態で投与することができる。この種の投与形態は当業界にて、たとえば標準的文

献、ジェナロ等、レミントン・ファーマスーチカル・サイエンス（第18版）、マック・パブリッシング・カンパニー（1990）、特に第8部：「医薬製剤およびその製造」に記載されたように公知であり、化合物はたとえば丸薬、錠剤などの固体投与単位に圧縮することができ、或いはカプセル剤もしくは座薬に加工することもできる。医薬上適する液体により、化合物を溶液、懸濁液、乳濁液の形態で注射製剤として、或いは噴霧薬（たとえば鼻腔内噴霧薬）として投与することもできる。

【0027】投与単位（たとえば錠剤）を製造するには、充填剤、着色料、ポリマー結合剤などの慣用の添加剤の使用も考えられる。一般に、活性化合物の作用を妨げない任意の医薬上許容しうる添加剤を使用することができる。適する活性成分の量は、たとえば5～50mgのミルタザピンと典型的には5～100mgのSSRIとを含む錠剤である。特定例において、15mgのミルタザピンと20mgのフルオキセチンとを含む錠剤が得られる。100mgより多いSSRIの量は、SSRIを低い固有活性で使用する場合に必要である。

【0028】組成物を一緒に投与しうる適する担体は、乳糖、澱粉、セルロース誘導体など、またはそれらの混合物を包含し、適する量で使用される。

【0029】より一般的な今日の医薬組成物は、処置の全過程を単一包装物〔通常、プリスタック（blister pack）〕内に含有する「患者パック（patient packs）」にて患者に処方される。患者パックは、通常伝統的処方にはない、患者パックに入れられた包装挿入物（package insert）を患者が常に利用できるという点で、薬剤師が医薬品の患者供給物をバルク供給物から分割する伝統的処方と比べ利点を有する。包装挿入物を含ませれば、患者が医者の指示に従うよう改善することも示された。

【0030】他の実施態様は、別個の投与単位のうちの1つもしくはそれ以上がミルタザピンまたはその医薬上許容しうる塩を含有し、且つ、1つもしくはそれ以上がSSRIまたはその医薬上許容しうる塩を含有する、別々の投与単位を含む包装物を包含する。ミルタザピン（またはその医薬上許容しうる塩）を含有する投与単位は適する量の活性成分（たとえば5～50mgのミルタザピン）を有すると共に、たとえば10～30mgのSSRIを有する。包装物は、患者を所定時間（たとえば2週間、1か月もしくは3か月）にわたり患者を処置するのに十分な錠剤、カプセル剤などを含有する。

【0031】勿論、患者はそれぞれミルタザピンもしくはSSRIを含有する分離した投与単位を用いて処置することもできる。この種の分離された投与単位も、本明細書中で説明した包装物に包含されるものとする。

【0032】本発明はさらに、ミルタザピンと、SSRIと、活性成分を使用するための説明書を含んだ情報挿入物と一緒に組合せて含む患者パックも包含する。

【0033】ミルタザピンは、本明細書中に参考として

組み入れる米国特許第4,062,843号明細書に記載された方法を用いて製造することができる。

【0034】SSRIは当業界で知られた任意の方法により製造することができる。たとえばフルオキセチンおよびその医薬上許容しうる酸付加塩は、同様な構造の化合物を製造するための当業界で知られた任意の方法により製造することができる。典型的には、これら化合物は米国特許第4,314,081号明細書に記載された方法により製造される。フルオキセチンを含有する医薬組成物は米国特許第4,194,009号明細書に開示されている。米国特許第4,314,081号および第4,194,009号明細書の内容を参考として本明細書に組み入れる。

【0035】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに説明する。

【0036】実施例1

フルオキセチンによるラットにおける性的機能の障害：
雄ラットを個々に小さい籠に入れ、連続的に観察を行った。フルオキセチンでのラットの処理により、これらは平均して 2.1 ± 0.3 回の、射精を伴う自然の勃起を示した。これはベレンドセン (Berendsen) とブレックキャンプ (Broekkamp)、ヨーロピアン・ジャーナル・ファーマコロジー、第135巻、第279～287頁 (1987) に開示された研究に一致する。

【0037】ラットをフルオキセチンとミルタザピンと

の両方で処置した場合、ペニス勃起の発生に強力かつ統計上有意な低下が生ずる。 0.1 mg/kg のミルタザピンの投与は、性的機能に対するフルオキセチンのこの異常な作用に拮抗するのに十分である：平均値を11匹のラットから得た。

【0038】フルオキセチン 22 mg/kg 皮下投与 (sc)： 2.1 ± 0.3 回の勃起。

【0039】フルオキセチン 22 mg/kg (sc) + ミルタザピン 0.1 mg/kg (sc)： 0.2 ± 0.1 回の勃起。

【0040】フルオキセチン 22 mg/kg (sc) + ミルタザピン 0.22 mg/kg (sc)： 0.4 ± 0.2 回の勃起。

【0041】実施例2

フルオキセチンによる食欲抑制作用の低下

ラットを、これらラットが好んで食べる餌の入った籠に30分間入れた。ラットは $14.5 \pm 1.8 \text{ g}$ (7匹のラットの平均)の餌を食べた。餌は生きたゴニムシダマシ (mealworm) で構成した。

【0042】 30 mg/kg のフルオキセチン (sc) で処理したラットは僅か $3 \pm 0.4 \text{ g}$ の餌を食べた。これは80%の低下である。 2 mg/kg のミルタザピン (sc)での同時処置に対し比較を行った場合、低下は僅か40%であった。これは、ミルタザピンによるフルオキセチンの食欲抑制作用の明瞭であるが部分的な拮抗作用である。

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-67663

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月10日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/55	AAN		A 6 1 K 31/55	AAN
31/135			31/135	
45/00	AGA		45/00	AGA

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平9-162576	(71) 出願人	394010886 アクソ・ノベル・エヌ・ベー オランダ国、6824・ペー・エム・アーネ ム、フエルベルウエヒ・78
(22) 出願日	平成9年(1997) 6月19日	(72) 発明者	ビクトル・ヨハンネス・ニコルソン オランダ国、6342・イツクス・セー・オツ ス、ヘルメリエネンドレーフ・25
(31) 優先権主張番号	9 6 2 0 1 7 0 3 . 4	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外1名)
(32) 優先日	1996年6月19日		
(33) 優先権主張国	オランダ (NL)		

(54) 【発明の名称】 ミルクザピンと1種以上の選択的セロトニン再取り込み阻害剤とを含む医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 鬱病患者を治療するための副作用の低い組成物を提供すること。

【解決手段】 この発明は、ミルクザピンと、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) と、医薬上許容しうる助剤とからなる医薬組成物に関する。特に、SSRIはフルオキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セリクラミン、フェモキセチン、セルトラリン、パロキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピンおよびリトキセチンから選択される。鬱病患者を治療すべく使用しうるこの組成物は、ミルクザピンもしくはSSRI単独で患者を処置するよりも低い副作用を有する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ミルタザピンまたはその医薬上許容しうる塩と、1種もしくはそれ以上のSSRIまたはその医薬上許容しうる塩とを含む組合せ物。

【請求項2】 SSRIがジメルジン、フルオキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セリクラミン、フェモキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピン、セルトラリン、パロキセチンおよびリトキセチンから選択される請求項1に記載の組合せ物。

【請求項3】 ミルタザピンとフルオキセチンとを含む請求項1に記載の組合せ物。

【請求項4】 鬱病の治療に使用するための請求項1〜3のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項5】 請求項1〜3のいずれか一項に記載の組合せ物を、1種もしくはそれ以上の医薬上許容しうる担体と一緒に合わせて含む医薬組成物。

【請求項6】 動物を治療上有効量の請求項1〜3のいずれか一項に記載の組合せ物または請求項5に記載の組成物で処置することから成る、動物における鬱病の治療方法。

【請求項7】 最小の副作用にて抗鬱活性を有する医薬品の製造における、ミルタザピンと1種もしくはそれ以上のSSRIの使用。

【請求項8】 鬱病を治療するためのミルタザピンと同時にまたは順次に投与するための医薬品の製造における、1種もしくはそれ以上のSSRIの使用。

【請求項9】 鬱病を治療するための1種もしくはそれ以上のSSRIと同時にまたは順次に投与するための医薬品の製造における、ミルタザピンの使用。

【請求項10】 分離した投与単位を含有し、その1種もしくはそれ以上の投与単位がミルタザピンを含み、且つ、1種もしくはそれ以上の他の投与単位がSSRI、好ましくはフルオキセチンを含む、包装物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ミルタザピン(mirtazapine)と選択的セロトニン再取り込み阻害剤(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)とを含む医薬組成物、ミルタザピンとSSRIを含む投与単位を含有した包装物、および鬱病患者の治療方法に関する。

【0002】

【従来の技術および従来技術の課題】鬱病は全ゆる年齢の人に影響を与える慢性病である。入手しうる多くの効果的な抗鬱剤も存在するが、現在ある治療剤はしばしば充分でなく、処置する全ての患者の約1/3に不満足な結果をもたらす。現在入手しうる各種の抗鬱剤のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)が最も成功を治めている。SSRIはノルアドレナリン再取り込み阻害剤よりも高い5-HT再取り込み阻

2

害の比率を有する。SSRIは1980年代の初期から入手することができ、SSRIであるジメルジン(zimeldine)は市販された最初の薬剤であった。市場における或いは開発下にある他のSSRIは、たとえばフルオキセチン(fluxetine)、フルボキサミン(flvoxamine)、シタロプラム(citalopram)、セリクラミン(cerclamine)、フェモキセチン(femoxetine)、イフォキセチン(ifoxetine)、シアノドチエピン(cyanodot hiepin)、セルトラリン(sertraline)、パロキセチン(paroxetine)およびリトキセチン(litoxetine)である。これらに先立つ従来の抗鬱剤と比較して好適な性質に基づき新規な進歩的薬剤として出発したが、SSRIは多くの面倒な副作用を有すると考えられる。これらはしばしば鬱病の処置へのSSRIの使用を排除する。さらに研究者の中には、鬱病患者のサブ集団にてSSRIが他の抗鬱剤よりもずっと劣ると信じているものもある。SSRIの最も明瞭な副作用は頭痛、吐気、食欲抑制および性的機能障害、たとえば快感不全および性的衝動の喪失である。性的機能不全のこれら副作用は長期間の屈従を容易に妨げうる。

【0003】今回、最も新規な抗鬱剤の1種であると共に米国特許第4,062,848号に開示されたミルタザピンの投与は、SSRIを投与した際に生ずる副作用を防止し或いは少なくとも顯著に軽減させうることを突き止めた。

【0004】この知見は、ミルタザピンとSSRIとが多くの特徴を共有するので一層驚異的である。SSRIと同様に、ミルタザピンは、ムスカリン様コリン作動性レセプター、ノルアドレナリン再取り込みキャリアおよびα-1-アドレナリン作動性レセプターに対し低い親和性を有する。さらに、両者はセロトニン放出を増大させる。SSRIとは異なり、ミルタザピンはセロトニン用のニューロン再取り込みポンプを阻害しない。ミルタザピン処置の最も顕著な副作用は傾眠である。本発明の他の利点は、SSRIがミルタザピンの副作用を両者を投与した際に減少させることにある。したがって本発明は、それぞれ他方の薬剤の副作用を互いに減少させるような2種の異なる抗鬱剤の投与に関する。さらに、両薬剤は抗鬱剤としてのそれぞれ他方の効能を向上させることも判明した。その結果、ミルタザピンと一緒に投与すればSSRIは、治療効果を維持もしくは向上させながら、より多くの患者に使用することができる。

【0005】

【課題を解決するための手段】したがって、一態様により、本発明は、ミルタザピンまたはその医薬上許容しうる塩と、1種もしくはそれ以上のSSRIまたはその医薬上許容しうる塩(好ましくは1種のSSRI)とを含む組合せ物(combination)を提供する。特に好ましくは、組合せ物はミルタザピンとSSRIとを含む。以下、この種の上記組合せ物を本発明の組合せ物と称す

る。

【0006】

【発明の実施の形態】組合せ物における各化合物は、同一もしくは異なる医薬処方のいずれかで同時に成り、順次に投与しうることが了解されよう。順次の投与の場合、第2（もしくは追加）活性成分を投与する際の遅れは、活性成分組合せ物の効能の利点を喪失させないようにすべきである。

【0007】適する塩は酸付加塩、たとえば塩酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩もしくはコハク酸塩を包含し、これらの塩は単に例示の目的に過ぎず、限定を意味するものでない。

【0008】ミルタザピン、SSRIおよびその塩類は1個もしくはそれ以上のキラル中心を有すると共にジアステレオマーおよびエナンチオマーを包含する立体異性体として存在しうることが了解されよう。本発明はその範囲内に上記立体異性体を包含し、さらに化合物の個々の(R)および(S)エナンチオマー、並びにその塩類、実質的遊離物（すなわち5%未満、好ましくは2%未満、特に1%未満の他のエナンチオマーを含む）、および実質的に等しい量の2種のエナンチオマーを含有するラセミ混合物を含めた任意の比率の前記エナンチオマーの混合物を包含する。

【0009】さらに本発明は、療法（特に鬱病の処置もしくは予防）に使用するための本発明の組合せ物を提供する。

【0010】さらに本発明は、最小の副作用にて抗鬱活性を有する医薬品を製造するための、本発明の組合せ物の使用を含む。さらに本発明は、鬱病を処置するための1種もしくはそれ以上のSSRIと同時にまたは順次に投与するための医薬品の製造における、ミルタザピンの使用も提供する。SSRIは、ミルタザピンと同時にまたは順次に投与するための上記医薬品の製造に使用しうることが了解されよう。

【0011】さらに本発明は頭痛、吐気、食欲抑制または性的機能障害を誘発することなく抗鬱活性を有する医薬品を製造するための、ミルタザピンおよびSSRIの使用も含む。

【0012】さらに本発明は鬱病に罹患した動物（たとえばヒト患者を包含する哺乳動物）の治療方法も含み、この方法は有効量の本発明の組合せ物を投与することを包含する。

【0013】本発明の方法は全てのSSRIに適用している。たとえばミルタザピンもしくはその医薬上許容しうる塩は、フルオキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セリクラミン、フェモキセチン、セルトラリン、パロキセチン、イフォキセチン、シアノドナエピンおよびリトキセチン、またはそれらの医薬上許容しうる塩と組み合わせることができる。ミルタザピンと、フルオキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セルトラリンお

よびパロキセチンの1種もしくはそれ以上との組合せ物が好適である。ミルタザピンもしくはその医薬上許容しうる塩と、フルオキセチンもしくはその医薬上許容しうる塩との組合せ物が好適である。ミルタザピンとフルオキセチンとの組合せ物が最も好適である。

【0014】効能を得るのに必要な、ミルタザピン（またはその医薬上許容しうる塩）とSSRI（またはその医薬上許容しうる塩）の組合せ物の量は勿論変えうるものであり、最終的に担当医の判断にしたがう。考慮すべき因子としては、投与経路並びに処方物の性質、動物の体重、年齢および一般的症状、さらに処置すべき病気の性質および程度を包含する。

【0015】一般にヒトに投与するためのミルタザピンもしくはその医薬上許容しうる塩の適する投与量は、患者の体重1kgあたりおよび1日あたり0.01~30mgの範囲、好ましくは体重1kgあたりおよび1日あたり0.1~5mgの範囲、特に好ましくは体重1kgあたりおよび1日あたり0.3~1.0mgの範囲である。

【0016】一般にヒトに投与するためのSSRIもしくはその医薬上許容しうる塩の適する投与量は、患者の体重1kgあたりおよび1日あたり0.01~50mgの範囲、好ましくは体重1kgあたりおよび1日あたり0.1~3mgの範囲である。フルオキセチンの場合、適する投与量は患者の体重1kgあたりおよび1日あたり0.01~10mgの範囲、好ましくは体重1kgあたりおよび1日あたり0.1~1mgの範囲である。

【0017】特記しない限り、活性成分の重量は全て薬剤自体として計算される。好ましくは所望の投与量は、1日にわたり適する間隔で2回、3回、4回、5回もしくはそれ以上のサブ投与として提供される。これらサブ投与量は、たとえば5~50mg（好ましくは10mg）のミルタザピンを含有する単位投与形態で投与することができる。SSRIは10~100mg、好ましくは10~50mgの単位投与形態として投与することができる。フルボキサミンは50~100mgの投与単位形態として、またパロキセチンは20mgの投与単位にて、さらにセルトラリンは50mgにて投与するのが好都合である。フルオキセチンの場合、典型的投与単位は20mgである。

【0018】活性成分と称しうる組合せ物の各成分は動物（たとえばヒトを含む哺乳動物）に対し治療のため常法で投与することができる。

【0019】組合せ物の各活性成分は原料（raw chemical）として投与することもできるが、これらを医薬組成物として投与するのが好適である。本発明の医薬組成物は、活性成分（すなわちミルタザピンまたはその医薬上許容しうる塩と、1種もしくはそれ以上のSSRIまたはその医薬上許容しうる塩との組合せ物）を、1種もしくはそれ以上の医薬上許容しうる担体または賦形剤およ

5

び必要に応じて他の治療剤と共に含む。担体は、組成物中の他の成分と混和性であると共に患者に対し有害でないという意味で、許容しえねばならない。組合せ物の個々の成分を別々に投与する場合、これらは一般にそれぞれの医薬組成物として提供される。

【0020】適する組成物は経口、直腸内、鼻腔内、局所（経皮、口腔内および舌下を包含する）、腔内もしくは非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内）の投与に適するものを包含する。各組成物は製薬業界で周知された任意の方法【たとえばジェナロ（Gennaro）等、レミントン・ファーマスーチカル・サイエンス（第18版）、マック・パブリッシング・カンパニー（1990）、特に第8部：「医薬製剤およびその製造」に記載されたような方法】を用いて製造することができる。この種の方法は、活性成分を1種もしくはそれ以上の補助成分を構成する担体と組合わせる工程を含む。この種の補助成分は当業界で慣用のもの、たとえば充填剤（filler）、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、着色料、香料および湿潤剤を包含する。

【0021】経口投与に適する組成物はたとえば丸薬、錠剤もしくはカプセル剤のような個々の単位として提供することができ、それぞれ所定量の活性成分を粉末もしくは錠剤として含有し、さらに溶液もしくは懸濁液として提供することもできる。さらに活性成分は、人粒の丸薬（bolus）もしくはペーストとして提供することもでき、或いはリボソーム内に含有させることもできる。

【0022】直腸内投与のための組成物は座薬もしくは浣腸薬として提供することができる。

【0023】非経口投与に適する組成物は、水性および非水性の無菌注射液を包含する。これらの組成物は単回投与もしくは複数回投与の容器（たとえば密封したバイアルおよびアンプル）の形で提供することができる。また無菌液体担体（たとえば水）を使用前に添加することのみを必要とする凍結乾燥状態で貯蔵することもできる。

【0024】鼻腔吸入により投与するのに適する組成物は、計量投与の加圧エアゾル、ネブライザーもしくはインサフレーションにより発生させる微細ダストもしくはミストを包含する。

【0025】さらに本発明は医薬組成物の製造方法も包含し、この方法は、ミルタザピン（またはその医薬上許容しうる塩）と1種もしくはそれ以上のSSRI（またはその医薬上許容しうる塩）との混合物を製造し、1種もしくはそれ以上の医薬上許容しうる担体と一緒に混合することを包含する。

【0026】一実施態様において、ミルタザピンと1種もしくはそれ以上のSSRIとの混合物を単位投与形態の医薬組成物として提供することができ、たとえば錠剤、丸薬、カプセル剤などの形態で投与することができる。この種の投与形態は当業界にて、たとえば標準的文

6

献、ジェナロ等、レミントン・ファーマスーチカル・サイエンス（第18版）、マック・パブリッシング・カンパニー（1990）、特に第8部：「医薬製剤およびその製造」に記載されたように公知であり、化合物はたとえば丸薬、錠剤などの固体投与単位に圧縮することができ、或いはカプセル剤もしくは座薬に加工することもできる。医薬上適する液体により、化合物を溶液、懸濁液、乳濁液の形態で注射製剤として、或いは噴霧剤（たとえば鼻腔内噴霧剤）として投与することもできる。

【0027】投与単位（たとえば錠剤）を製造するには、充填剤、着色料、ポリマー結合剤などの慣用の添加剤の使用も考えられる。一般に、活性化化合物の作用を妨げない任意の医薬上許容しうる添加剤を使用することができる。適する活性成分の量は、たとえば5〜50mgのミルタザピンと典型的には5〜100mgのSSRIとを含む錠剤である。特定例において、15mgのミルタザピンと20mgのフルオキセチンとを含む錠剤が得られる。100mgより多いSSRIの量は、SSRIを低い固有活性で使用する場合に必要である。

【0028】組成物を一緒に投与しうる適する担体は、乳糖、澱粉、セルロース誘導体など、またはそれらの混合物を包含し、適する量で使用される。

【0029】より一般的な今日の医薬組成物は、処置の全過程を単一包装物【通常、ブリスタパック（blister pack）】内に含有する「患者パック（patient packs）」にて患者に処方される。患者パックは、通常伝統的処方ではない、患者パックに入れられた包装挿入物（package insert）を患者が常に利用できるという点で、薬剤師が医薬品の患者供給物をバルク供給物から分割する伝統的処方と比べ利点を有する。包装挿入物を含ませれば、患者が医者の指示に従うよう改善することも示された。

【0030】他の実施態様は、別個の投与単位のうちの1つもしくはそれ以上がミルタザピンまたはその医薬上許容しうる塩を含有し、且つ、1つもしくはそれ以上がSSRIまたはその医薬上許容しうる塩を含有する、別々の投与単位を含む包装物を包含する。ミルタザピン（またはその医薬上許容しうる塩）を含有する投与単位は適する量の活性成分（たとえば5〜50mgのミルタザピン）を有すると共に、たとえば10〜30mgのSSRIを有する。包装物は、患者を所定時間（たとえば2週間、1か月もしくは3か月）にわたり患者を処置するのに十分な錠剤、カプセル剤などを含有する。

【0031】勿論、患者はそれぞれミルタザピンもしくはSSRIを含有する分離した投与単位を用いて処置することもできる。この種の分離された投与単位も、本明細書中で説明した包装物に包含されるものとする。

【0032】本発明はさらに、ミルタザピンと、SSRIと、活性成分を使用するための説明書を含んだ情報挿入物とを一緒に組合せて含む患者パックも包含する。

【0033】ミルタザピンは、本明細書中に参考として

50

組み入れる米国特許第4,062,843号明細書に記載された方法を用いて製造することができる。

【0034】SSRIは当業界で知られた任意の方法により製造することができる。たとえばフルオキセチンおよびその医薬上許容しうる酸付加塩は、同様な構造の化合物を製造するための当業界で知られた任意の方法により製造することができる。典型的には、これら化合物は米国特許第4,314,081号明細書に記載された方法により製造される。フルオキセチンを含有する医薬組成物は米国特許第4,194,009号明細書に開示されている。米国特許第4,314,081号および第4,194,009号明細書の内容を参考として本明細書に組み入れる。

【0035】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに説明する。

【0036】実施例1

フルオキセチンによるラットにおける性的機能の障害：雄ラットを個々に小さい籠に入れ、連続的に観察を行った。フルオキセチンでのラットの処理により、これらは平均して2.1±0.3回の、射精を伴う自然の勃起を示した。これはベレンドセン(Berendsen)とブロッケンブッフ(Brockkamp)、ヨーロピアン・ジャーナル・ファーマコロジー、第135巻、第279-287頁(1987)に開示された研究に一致する。

【0037】ラットをフルオキセチンとミルタザピンと

の両方で処置した場合、ペニス勃起の発生に強力かつ統計上有意味な低下が生ずる。0.1mg/kgのミルタザピンの投与は、性的機能に対するフルオキセチンのこの異常な作用に拮抗するのに十分である：平均値を11匹のラットから得た。

【0038】フルオキセチン22mg/kg皮下投与(sc)：2.1±0.3回の勃起。

【0039】フルオキセチン22mg/kg(sc)+ミルタザピン0.1mg/kg(sc)：0.2±0.1回の勃起。

【0040】フルオキセチン22mg/kg(sc)+ミルタザピン0.22mg/kg(sc)：0.4±0.2回の勃起。

【0041】実施例2

フルオキセチンによる食欲抑制作用の低下

ラットを、これらラットが好んで食べる餌の入った籠に30分間入れた。ラットは14.5±1.8g(7匹のラットの平均)の餌を食べた。餌は生きたゴニムシダマシ(mealworm)で構成した。

【0042】30mg/kgのフルオキセチン(sc)で処理したラットは僅か3±0.4gの餌を食べた。これは80%の低下である。2mg/kgのミルタザピン(sc)での同時処置に對し比較を行った場合、低下は僅か40%であった。これは、ミルタザピンによるフルオキセチンの食欲抑制作用の明瞭であるが部分的な拮抗作用である。

TRANSLATION OF NICKOLSON PATENTE
FROM JAPANESE TO ENGLISH
Page 1 of 7

*** NOTICES ***

The Japanese Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

The invention relates to pharmaceutical compositions comprising mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's), to a package containing dosage units comprising mirtazapine and an SSRI, and to a method of treatment of depressive patients.

[0002]

Depression is a chronic illness that affects people of all ages. Although there are many effective antidepressant agents available, the current armamentarium of treatments is often not adequate, with unsatisfactory results in about one third of all subjects treated. Of the various classes of antidepressants which are currently available, the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) are among the most successful. SSRI's have a high ratio of 5 HT reuptake inhibition over noradrenaline reuptake inhibition. SSRI's have been available since the early 1980s and the SSRI zimelidine was the first drug to be marketed. Other SSRI's on the market or under development are for example fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, cericlamine, femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, sertraline, paroxetine, and litoxetine. Although launched as new break-through drugs due to their favourable profiles compared to the classical antidepressant drugs which preceded them, SSRI's are considered to have many troublesome side effects. These often preclude the use of SSRI's for treatment of depression. Furthermore, some investigators believe that in the subpopulation of melancholic depressed patients SSRI's may even be inferior to other antidepressants. The most obvious side effects of SSRI's are headache, nausea, appetite inhibition and disturbance of sexual functions, such as anorgasmia and loss of libido. These side effects of sexual dysfunction can easily interfere with long term compliance.

[0003] It has now been found that administration of mirtazapine, which is one of the newest antidepressant agents and has been disclosed in U.S. Pat. No. 4,062,848, is able to prevent or at least reduce significantly the side effects occurring when SSRI's are administered.

[0004] This finding is the more surprising because mirtazapine and SSRI's share many features. Like SSRI's, mirtazapine has a low affinity for muscarinic cholinergic receptors,

TRANSLATION OF NICKOLSON PATENTE
FROM JAPANESE TO ENGLISH
Page 2 of 7

noradrenaline uptake carrier and alpha-1 adrenergic receptors. Further, both enhance serotonin release. In contrast to SSRI's, mirtazapine does not inhibit the neuronal uptake pump for serotonin. The most significant adverse effect of mirtazapine treatment is somnolence. An additional advantage of the present invention is that SSRI's diminish the side effects of mirtazapine when both are administered. The present invention thus concerns the administration of two different classes of antidepressant drug, each drug mutually diminishing the side effects of the other drug. It has further been found that both drugs enhance each others efficacy as antidepressant drug. As a consequence SSRI's if administered together with mirtazapine, can be used for more patients while maintaining or enhancing the therapeutic effect.

[0005]

Thus according to one aspect, the present invention provides a combination comprising mirtazapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more SSRI's or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably one SSRI. Most preferably, the combination comprises mirtazapine with an SSRI. Such aforementioned combinations may hereinafter be referred to as combinations according to the invention.

[0006]

It will be appreciated that the compounds of the combination may be administered concomitantly, either in the same or different pharmaceutical formulation or sequentially. If there is sequential administration, the delay in administering the second (or additional) active ingredient should not be such as to lose the benefit of the efficacious effect of the combination of the active ingredients.

[0007] Suitable salts include acid addition salts, for example, hydrochloric, fumaric, maleic, citric or succinic acid, these acids being mentioned only by way of illustration and without implied limitation.

[0008] It will be appreciated that mirtazapine, the SSRI's and the salts thereof may contain one or more centres of chirality and exist as stereoisomers including diastereomers and enantiomers. The present invention includes the aforementioned stereoisomers within its scope and each of the individual (R) and (S) enantiomers of the compounds and their salts, substantially free, i.e. associated with less than 5%, preferably less than 2%, in particular less than 1% of the other enantiomer and mixtures of such enantiomers in any proportions including racemic mixtures containing substantially equal amounts of the two enantiomers.

[0009] The present invention further provides combinations according to the invention for use in therapy, more particularly in the treatment or prophylaxis of depression.

[0010] Further the invention comprises the use of combinations according to the present invention for the manufacture of a medicament having antidepressant activity with a minimum of side effects. The present invention also provides the use of mirtazapine in the manufacture of a medicament for administration concomitantly or sequentially with

TRANSLATION OF NICKOLSON PATENTE
FROM JAPANESE TO ENGLISH
Page 3 of 7

one or more SSRI's for the treatment of depression. It will be appreciated that an SSRI may be used in the manufacture of the above medicament for administration concomitantly or sequentially with mirtazapine.

[0011] The invention further includes the use of mirtazapine and an SSRI for the manufacture of a medicament having antidepressant activity without inducing headache, nausea, appetite inhibition, or disturbance of sexual functions.

The present invention further includes a method for the treatment of an animal, for example, a mammal including a human patient, suffering from depression, which comprises administering an effective amount of a combination according to the invention.

[0012] Furthermore, this technique includes prescribing the combination object of this invention of an effective dose for the patient also including the treatment technique of an animal (for example, mammalian which includes a Homo-sapiens patient) of having suffered this invention from the depression.

[0013] The method of this invention is suitable for all SSRI's. For instance mirtazapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be combined with fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, cericlamine, femoxetine, sertraline, paroxetine, ifoxetine, cyanodothiepin and litoxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The combinations of mirtazapine with one or more of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, sertraline, and paroxetine are preferred. Preferred is the combination of mirtazapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof with fluoxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Most preferred is the combination of mirtazapine with fluoxetine.

[0014] The amount of a combination of mirtazapine (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and an SSRI (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), required to produce the efficacious effects will, of course, vary and is ultimately at the discretion of the medical practitioner. The factors to be considered include the route of administration and nature of the formulation, the animal's body weight, age and general condition and the nature and severity of the disease to be treated.

[0015] In general, a suitable dose of mirtazapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for administration to a human will be in the range of 0.01 to 30 mg per kilogram body weight of the recipient per day, preferably in the range of 0.1 to 5 mg per kilogram body weight per day and most preferably in the range of 0.3 to 1.0 mg per kilogram body weight per day.

[0016] In general, a suitable dose of an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof for administration to a human will be in the range of 0.01 to 50 mg per kilogram body weight of the recipient per day, preferably in the range of 0.1 to 3 mg per kilogram body weight per day. In the case of fluoxetine, a suitable dose will be in the range of 0.01 to 10 mg per kilogram body weight of the recipient per day, preferably in the range of 0.1

TRANSLATION OF NICKOLSON PATENTE
FROM JAPANESE TO ENGLISH
Page 4 of 7

to 1 mg per kilogram body weight per day.

[0017] Unless otherwise stated all weights of active ingredients are calculated in terms of drug per se. The desired dose is preferably presented as two, three, four, five or more sub-doses administered at appropriate intervals throughout the day. These sub-doses may be administered in unit dosage forms, for example, containing 5 to 50 mg, preferably 10 mg of mirtazapine. The SSRI may be administered in unit dosage forms of 10 to 100 mg, preferably 10 to 50 mg. Fluvoxamine is conveniently administered in dosage unit forms of 50 to 100 mg, paroxetine in dosage units of 20 mg and sertraline 50 mg. In the case of fluoxetine, a typical dosage unit is 20 mg.

[0018] The components of the combination which may be referred to as active ingredients may be administered for therapy to an animal e.g. a mammal including a human in a conventional manner.

[0019] While it is possible for the active ingredients of the combination to be administered as the raw chemical it is preferable to present them as a pharmaceutical formulation. Pharmaceutical formulations according to the present invention comprise the active ingredients (that is, the combination of mirtazapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more SSRIs or a pharmaceutically acceptable salt thereof) together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients and optionally other therapeutic agents. The carrier(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formula and not deleterious to the recipient thereof. When the individual components of the combination are administered separately they are generally each presented as a pharmaceutical formulation.

[0020] Suitable formulations include those suitable for oral, rectal, nasal, topical (including transdermal, buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration. The formulations may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy, for example, using methods such as those described in Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture). Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. Such accessory ingredients include those conventional in the art, such as, fillers, binders, diluents, disintegrants, lubricants, colorants, flavouring agents and wetting agents.

[0021] Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as pills, tablets or capsules each containing a predetermined amount of active ingredient; as a powder or granules; as a solution or suspension. The active ingredient may also be present as a bolus or paste, or may be contained within liposomes.

TRANSLATION OF NICKOLSON PATENTE
FROM JAPANESE TO ENGLISH
Page 5 of 7

[0022] Formulations for rectal administration may be presented as a suppository or enema.

[0023] For parenteral administration, suitable formulations include aqueous and non-aqueous sterile injection. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example, sealed vials and ampoules, and may be stored in a freeze dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, water prior to use.

[0024] Formulations suitable for administration by nasal inhalation include fine dusts or mists which may be generated by means of metered dose pressurised aerosols, nebulisers or insufflators.

[0025] The present invention further includes a process for the preparation of a pharmaceutical formulation which comprises bringing into association a combination of mirtazapine (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and one or more SSRI's (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefor.

[0026] In one embodiment a mixture of mirtazapine and one or more SSRI's may be presented as a pharmaceutical formulation in unit dosage form, for example, administered in the form of a tablet, pill, capsule and the like. Such dosage forms are known in the art, e.g. as described in the standard reference, Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture) the compounds may be compressed into solid dosage units, such as pills, tablets, or be processed into capsules or suppositories. By means of pharmaceutically suitable liquids the compounds can also be applied as an injection preparation in the form of a solution, suspension, emulsion, or as a spray, e.g. a nasal spray.

[0027] For making dosage units, e.g. tablets, the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders and the like is contemplated. In general any pharmaceutically acceptable additive which does not interfere with the function of the active compounds can be used. Suitable amounts of active ingredients are, for example, a tablet comprising 5 to 50 mg of mirtazapine and typically 5 to 100 mg of SSRI. In a specific example, a tablet comprising 15 mg of mirtazapine and 20 mg of fluoxetine is obtained. Amounts of SSRI higher than 100 mg may be necessary when SSRI's are used with low intrinsic activity.

[0028] Suitable carriers with which the compositions can be administered include lactose, starch, cellulose derivatives and the like, or mixtures thereof, used in suitable amounts.

[0029] More commonly these days pharmaceutical formulations are prescribed to the patient in "patient packs" containing the whole course of treatment in a single package,

TRANSLATION OF NICKOLSON PATENTE
FROM JAPANESE TO ENGLISH

Page 6 of 7

usually a blister pack. Patient packs have an advantage over traditional prescriptions, where a pharmacist divides a patient's supply of a pharmaceutical from a bulk supply, in that the patient always has access to the package insert contained in the patient pack, normally missing in traditional prescriptions. The inclusion of a package insert has been shown to improve patient compliance with the physician's instructions.

[0030] A further embodiment includes a package containing separate dosage units, one or more of which containing mirtazapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more of which containing an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Dosage units containing mirtazapine (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) have suitable amounts of active ingredient, for instance 5 to 50 mg mirtazapine,) have for instance 10 to 30 mg of the SSRI. A package contains enough tablets, capsules or the like to treat a patient for a pre-determined period of time, for instance for 2 weeks, 1 month or 3 months.

[0031] Patients, of course, can also be treated by using separated dosage units, each containing mirtazapine or an SSRI. Such separated dosage units are considered to be encompassed in the presently described packages.

[0032] The present invention further includes, a patient pack comprising mirtazapine and an SSRI and an information insert containing directions on the use of the active ingredients together in combination.

[0033] Mirtazapine may be prepared using the method described in U.S. Pat. No. 4,062,843 which is incorporated herein by reference.

[0034] SSRI's may be prepared by any method known in the art. For example, fluoxetine and its pharmaceutically acceptable acid addition salts may be prepared by any method known in the art for the preparation of a compound of similar structure. Typically the compounds are prepared by the methods described in U.S. Pat. No. 4,314,081. Pharmaceutical compositions containing fluoxetine are disclosed in U.S. Pat. No. 4,194,009. The contents of U.S. Pat. Nos. 4,314,081 and 4,194,009 are incorporated herein by reference.

[0035]

The invention is further illustrated by the following examples.

EXAMPLE 1

Disturbance of Sexual Functions in Rats by Fluoxetine

[0036] Male rats were individually placed in small cages. Observations were made continuously. Due to treatment of the rats with fluoxetine they have in average 2.1 ± 0.3 spontaneous erections with ejaculations. This is according to work published by

TRANSLATION OF NICKOLSON PATENTE
FROM JAPANESE TO ENGLISH
Page 7 of 7

Berendsen and Broekkamp, European J Pharmacol 135:279-287 1987.

[0037] When the rats were treated with both fluoxetine and mirtazapine there is a strong and statistically significant reduction in the occurrence of penile erections. A dose of 0.1 mg/kg of mirtazapine is sufficient to antagonise this abnormal effect of fluoxetine on a sexual function:

[0038] Fluoxetine 22 mg/kg subcutaneously (sc): 2.1.+-0.3 erections

[0039] Fluoxetine 22 mg/kg sc+mirtazapine 0.1 mg/kg sc: 0.2.+- 0.1 erections

[0040] Fluoxetine 22 mg/kg scC+mirtazapine 0.22 mg/kg sc: 0.4 +- 0.2 erections

[0041] It put into the basket containing the food with which these rats like and eat the fall rat of the appetite suppression operation by example 2 fluoxetine for 30 minutes. The rat ate 14.5.+-1.8g (average of seven rats) food. Food consisted of useful living mealworm.

[0042] Rats which were treated with 30 mg/kg fluoxetine sc eat only 3.+-0.4 grams. This is a reduction of 80%. When such a comparison was made with concomitant treatment with 2 mg/kg mirtazapine sc the reduction was only 40%. This is a clear but partial antagonism of the appetite inhibiting effect of fluoxetine by mirtazapine

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.